PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/44305**
A61F 2/00, A61L 31/02, 27/04	**A1**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. August 2000 (03.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00619

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)

(30) Prioritätsdaten:
99810078.8 29. Januar 1999 (29.01.99) EP

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: INSTITUT STRAUMANN AG [CH/CH]; Hauptstrasse 26d, CH–4437 Waldenburg (CH).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: STEINEMANN, Samuel, G. [CH/CH]; Chemin de Codoz 14, CH–1025 St. Sulpice (CH). SIMPSON, James [GB/CH]; Hauptstrasse 215, CH–4458 Eptingen (CH).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH–4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: OSTEOPHILIC IMPLANTS

(54) Bezeichnung: OSTEOPHILE IMPLANTATE

(57) Abstract

The invention relates to an osteophilic implant having improved osteointegration characteristics. The implant consists of titanium or a titanium alloy and is suitable for the implantation in bones. The implant is provided with a roughened, hydroxylated and hydrophilic surface which is at least sealed in a gastight and liquidtight covering. The interior of said covering is provided with an inert atmosphere, preferably consisting of nitrogen, oxygen and/or inert gas and/or is at least partially filled with purified water which optionally contains additives. The invention also relates to a method for producing the same.

(57) Zusammenfassung

Osteophiles Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titan oder einer Titanlegierung besteht und geeignet ist für die Implantation in Knochen, wobei das Implantat eine aufgerauhte, hydroxylierte und hydrophile Oberfläche aufweist und mindestens dessen hydroxylierte und hydrophile Oberfläche in einer gas– und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen ist, und diese Umhüllung im Innenraum eine inerte Atmosphäre aufweist, vorzugsweise bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und/oder Edelgas und/oder mindestens teilweise mit gereinigtem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, befüllt ist, sowie Verfahren zu dessen Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Osteophile Implantate

Die vorliegende Erfindung betrifft osteophile Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen und welche erheblich verbesserte Osteointegrationseigenschaften aufweisen, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Implantate, welche zum Einsetzen in Knochen dienen, wie beispielsweise Hüft- oder Kniegelenkprothesen oder in den Kiefer einzuschraubenden Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne, sind an sich bekannt. Solche Implantate bestehen vorzugsweise aus Titan oder Titanbasislegierungen, wie z.B. Titan/Zirkonlegierungen, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträglichen metallische Zusätze enthalten können. Eine zentrale Eigenschaft solcher Implantate ist deren Osteointegrationszeit, das heisst die Zeit, die vergeht, bis sich die Knochensubstanz in genügender Stärke und dauerhaft mit der Implantatoberfläche verbunden, das heisst integriert, hat.

Wie fest das Implantat im Knochen verankert ist, kann mit mechanischen Messungen festgestellt werden, nämlich durch Messung der Kraft, sei es als Zug, Druck, Scherung oder Drehmoment, welche nötig sind, um das im Knochen verankerte Implantat aus seiner Verankerung herauszuziehen oder heraus zu drehen, d.h. einen Adhäsionsbruch zwischen der Oberfläche des Implantats und der mit dieser verbundenen Knochensubstanz herbeizuführen. Solche Messmethoden sind an sich bekannt und beispielsweise in Brunski, Clinical Materials, Vol. 10, 1992, pp. 153-201, beschrieben. Messungen haben gezeigt, dass sich Titan-Implantate mit glatter Oberflächenstruktur nur ungenügend im Knochen verankern, während Implantate mit aufgerauhter Oberfläche einen bezüglich der Zugfestigkeit merklich verbesserten Knochen-Implantat-Verbund ergeben.

In EP 0 388 575 wird deshalb vorgeschlagen, auf der Implantatoberfläche in einem ersten Schritt mittels Sandstrahlen eine Makrorauhigkeit aufzubringen und diese anschliessend mittels Behandlung

Bestätigungskopie

in einem Säurebad mit einer Mikrorauhigkeit zu überlagern. So kann die Implantatoberfläche mittels Sandstrahlen aufgerauht und anschliessend mit einem Aetzmittel, z.B. Fluorwasserstoffsäure oder Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch behandelt werden. Die so mit einer definierten Rauhigkeit versehene Oberfläche wird dann mit Wasser und Lösungsmitteln gewaschen und einer Sterilisationsbehandlung unterzogen.

In EP 0 606 566 wird vorgeschlagen, die Implantatoberfläche im Vakuum zuerst mit einem inerten Plasmagas, um die Oberfläche zu reinigen, und anschliessend mit einem oxydierend wirkenden Plasmagas oder mittels thermischer Oxydation sowie mit allfällig weiteren Verfahrensschritten zu behandeln, worauf das Implantat in Glasampullen verschlossen und sterilisiert wird. Vorzugsweise werden alle diese Schritte unter Vakuum ausgeführt. Im genannten Verfahren wird das Wachstum eines Oberflächenoxids erzeugt. Diese Oberfläche ist zwar rein, jedoch wird sie in Luftatmosphäre sofort vergiftet bzw. weitgehend chemisch inaktiviert.

Der chemische Zustand der Oberfläche von Titan und Titanbasislegierungen ist komplex. Es wird davon ausgegangen, dass die Oberfläche von Titanmetall in Luft und Wasser spontan oxydiert und dass dann an der Oberfläche, das heisst in der äussersten Atomschicht, eine Reaktion mit Wasser abläuft, wobei Hydroxylgruppen gebildet werden. Diese, Hydroxylgruppen enthaltende, Oberfläche wird in der Literatur als "hydroxylierte" Oberfläche bezeichnet. Siehe H.P. Boehm, Acidic and Basic Properties of Hydroxylated Metal Oxide Surfaces, Discussions Faraday Society, Vol. 52, 1971, pp. 264-275. Eine Metalloberfläche, deren Hydroxylgruppen nicht frei verfügbar sind, weil diese z.B. chemisch verändert wurden, ist im Sinne der vorliegenden Erfindung keine "hydroxylierte" Oberfläche.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird die metallische Implantatoberfläche als "hydrophil" bezeichnet, wenn sie für die Körperflüssigkeit frei zugänglich ist und nicht von Fremdsubstanzen, beispielsweise von hydrophobierend wirkenden Substanzen,

überlagert ist. So sind üblicherweise verschiedene leichtflüchtige Kohlenwassserstoffe in nicht-gereinigter Luft vorhanden. Diese werden von hydroxylierten und hydrophilen Titanmetalloberflächen in kurzer Zeit in dünner Schicht adsorbiert, so dass solche Oberflächen nicht mehr hydrophil sind. Ebenso kann eine solche hydroxylierte und hydrophile Oberfläche hydrophob werden, wenn sich die an der Oberfläche vorhandenen Hydroxylgruppen mit z.B. in der Luft vorhandenem Kohlenstoffdioxid oder im Reinigungsverfahren eingebrachten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Methanol oder Aceton, assoziieren oder chemisch reagieren.

Es wurde nun gefunden, dass eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche von Titan oder einer Titanlegierung biologisch wirksame Eigenschaften aufweist, bzw. biologisch aktiv ist. Man kann diese Oberfläche auch als pseudo-biologisch aktiv bezeichnen. Im weiteren wird der Begriff biologisch aktiv verwendet. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass eine solche biologisch aktive Oberfläche, z.B. in Form eines Implantats, erheblich schneller mit der Knochensubstanz zu einem starken Verbund zusammen wächst als eine gleiche jedoch nicht-hydroxylierte und/oder nicht-hydrophile Oberfläche. Weiter hat sich gezeigt, dass die biologische Aktivität einer solchen metallischen Oberfläche in Gegenwart von Kohlenstoffdioxid oder flüchtigen Kohlenwasserstoffen, das heisst im Kontakt mit normaler Luft, beispielsweise im Trocknungsprozess, oder beim Reinigen mit Alkohol, sehr schnell verloren geht. Weiter wurde gefunden, dass sich die biologische Aktivität der erwähnten hydroxylierten und hydrophilen Oberfläche weitgehend unverändert erhalten lässt, wenn man diese Oberfläche gemäss der vorliegenden Erfindung behandelt, wie dies im weiteren beschrieben ist. Derart wird die biologische Aktivität der Implantatoberfläche bis zur Implantation des Implantats erhalten.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein osteophiles Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften bzw. mit verbesserter Osteointegration, wobei dieses Implantat aus Titan oder einer Titanlegierung besteht und geeignet ist für die

Implantation in Knochen, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat eine aufgerauhte, hydroxylierte und hydrophile, und somit biologisch aktive, Oberfläche aufweist.

Vorzugsweise ist diese Oberfläche in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Aktivität der Implantatoberfläche beeinträchtigen können.

Vorzugsweise ist das Innere der Umhüllung mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten kann, befüllt, wobei mindestens eine solche Menge Wasser anwesend ist, dass die Feuchthaltung bzw. Benetzung der aufgerauhten Implantatoberfläche gewährleistet ist. Das Restvolumen innerhalb der Umhüllung kann mit gegenüber der Implantatoberfläche inerten Gasen, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase oder einem Gemisch solcher Gase befüllt sein.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Implantate.

Vorzugsweise bestehen die erfindungsgemässen Implantate aus einer Titanlegierung, vorzugsweise aus einer Titan/Zirkonlegierung, wobei diese zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthalten können. Diese Implantate dienen vorzugsweise als Hüft- oder Kniegelenkprothesen oder als in den Kiefer einzuschraubenden Stifte für den Aufbau künstlicher Zähne. Solche Implantate, deren Beschaffenheit und die für deren Herstellung verwendeten metallischen Materialien sind an sich bekannt und beispielsweise in J. Black, G. Hastings, Handbook of Biomaterials Properties, Seiten 135-200, Verlag Chapman & Hall, London, 1998, beschrieben.

Die strukturelle und funktionelle Verankerung, z.B. eines Zahnimplantats, im Knochen wird in der Regel durch Anbringen einer Makrorauhigkeit, wie eines Schraubengewindes oder von Vertiefungen in der Oberfläche und/oder einer, gegebenenfalls zusätzlichen,

Mikrorauhigkeit, erreicht, wobei die Mikrorauhigkeit entweder in einem additiven Prozess mittels Plasmatechnik, oder in einem subtraktiven Prozess durch chemische Ätzung auf der Oberfläche angebracht wird. Wie fest das Implantat im Knochen verankert ist, kann mit mechanischen Messungen festgestellt werden, wie dies bereits eingangs in diesem Text beschrieben wurde. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die genügende Verankerung eines Implantat im Knochen in hohem Mass von der Oberflächenbeschaffenheit des Implantats, insbesondere von der Rauhigkeit, abhängt. Bemerkenswert ist, dass die Verwendung einer biologisch aktiven Implantatoberfläche gemäss der vorliegenden Erfindung weitgehend unabhängig ist von der physikalischen Oberflächenbeschaffenheit des Implantats. Gemäss der vorliegenden Erfindung wird die biologische Wirkung der hydroxylierten und hydrophilen Oberfläche zur im wesentlichen physikalischen Wirkung der Oberflächenrauhigkeit synergetisch hinzugefügt, woraus eine erhebliche Verbesserung der Osteointegration resultiert. Die beiden Effekte sind gemäss der vorliegenden Erfindung insofern miteinander verknüpft, als durch eine physikalisch grössere Oberfläche auch mehr biologisch wirksame Oberfläche zur Verfügung steht. Die vorliegende Erfindung zeigt, dass nicht nur die Oberflächenrauhigkeit an sich, sondern auch die chemische Beschaffenheit der Oberfläche die Osteointegration massgeblich beeinflussen.

Analysen von klinisch benutzten Implantatoberflächen (vor deren Implantation) mittels XPS (X-ray excited Photoelectron Spectroscopy) und Auger Elektronen Spektroskopie (AES) wiesen auf eine Verunreinigung der Oberfläche mit Kohlenstoff hin. Benetzungsversuche ergaben einen Benetzungswinkel mit Wasser von 70° und höher (=70°), das heisst eine Wasser abweisende Oberfläche mit hydrophobem Charakter. Weitere Untersuchungen ergaben, dass solche Oberflächen biologisch inaktiv sind. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die Oberfläche, wie sie z.B. direkt nach der Säureätzung anfällt und hydroxyliert und hydrophil ist, einen Benetzungswinkel mit Wasser von weniger als 50° (<50°) bei Vordringen des Wassertropfens im Kontakt mit der Oberfläche,

respektive von weniger als 20° (<20°) im Falle des sich zurückbildenden Tropfens, hat und eine bemerkenswerte biologische Aktivität aufweist, wobei diese im wesentlichen erhalten bleibt, wenn auf weitere Reinigungs- und Sterilisationsverfahren verzichtet und ein Kontakt der Implantatoberfläche mit der Luft vermieden wird.

Die vorliegenden Erfindung beruht auf der biologischen Wirkung bezüglich der Osteointegration von Implantaten, welche aus Titan oder Titanlegierungen hergestellt sind, indem diese Implantate eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche und gleichzeitig - infolge der vorhandenen Rauhigkeit - eine vergrösserte wirksame Oberfläche aufweisen. Diese biologisch wirksame Oberfläche kann z.B. durch mechanische Bearbeitung und Strukturierung, Kugelstrahlen, Sandstrahlen und anschliessender chemischer Behandlung, z.B. Ätzung mit Säure; oder mittels der Verwendung elektrochemischer (elektrolytischer) Behandlung oder durch eine Kombination solcher Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemässe Oberfläche kann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Oberfläche mit der gewünschten Rauhigkeit bzw. Textur versieht und die dabei allenfalls entstehende hydroxylierte und hydrophile Oberfläche in dem erhaltenen Zustand bewahrt oder die aufgerauhte und behandelte Oberfläche in einem separaten Verfahrensschritt in einen hydroxylierten und hydrophilen Zustand bringt. Insbesondere kann man das Implantat herstellen, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufrauht, und anschliessend die mechanisch aufgerauhte Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Prozess behandelt bis eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche entstanden ist. Vorzugsweise ätzt man das Implantat mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwassserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder einem Gemisch solcher Säuren oder aber die Oberfläche wird mit Chlorwasserstoffsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5, aktiviert. Anschliessend wird die Oberfläche mit reinem Wasser in inerter Atmosphäre gewaschen.

Vorzugsweise geht man so vor, dass man

- das Implantat kugelstrahlt und anschliessend mit verdünnter Fluorwassserstoffsäure bei Raumtemperatur ätzt; oder
- das Implantat sandstrahlt, z.B. mit Aluminiumoxid Partikeln mit einer durchschnittlichen Korngrösse von 0.1-0.25 mm oder 0.25-0.5 mm und anschliessend mit einem Chlorwasserstoffsäure/-Schwefelsäuregemisch bei erhöhter Temperatur behandelt und mit reinem destilliertem und CO_2-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mit grobem Korn sandstrahlt, z.B. mit einem Korngemisch wie vorgängig definiert, und anschliessend mit einem Chlorwasserstoffsäure/Salpetersäuregemisch behandelt und mit reinem destilliertem und CO_2-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mit einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 behandelt und mit reinem destilliertem und CO_2-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat mittels der Verwendung von Plasmatechnik aufrauht und anschliessend in einem Gemisch von Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5 hydroxyliert und mit reinem destilliertem und CO_2-freiem Wasser wäscht; oder
- das Implantat in einem elektrolytischen Verfahren behandelt, wobei die Oberfläche gegebenenfalls vorgängig mechanisch aufgerauht wurde, und anschliessend mit reinem destilliertem und CO_2-freiem Wasser wäscht.

In allen Fällen wird das Implantat erfindungsgemäss nicht weiter nachbehandelt, das heisst, es findet keine Behandlung mit Alkohol, Aceton oder einem anderen organischen Lösungsmittel, statt. Insbesondere enthält dieses reine Wasser weder Kohlendioxid noch Dämpfe von Kohlenwasserstoffen und insbesondere kein Aceton und keine Alkohole, wie Methanol oder Ethanol. Es kann aber spezielle

Zusatzstoffe enthalten, wie dies im weiteren beschrieben ist. Das zum Waschen verwendete "reine" Wasser ist vorzugsweise mehrfach destilliertes oder via inverse Osmose hergestelltes Wasser, welches vorzugsweise in inerter Atmosphäre, das heisst z.B. unter erniedrigtem Druck, in Stickstoff- oder Edelgasatmosphäre hergestellt wurde.

Im weiteren hat das reine Wasser eine elektrischen Widerstand von mindestens 2 Mohmcm (elektrischer Widerstand >2 Mohmcm) und einen Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff (total organic carbon, TOC) von höchstens 10 ppb (≤10 ppb).

Anschliessend an den Waschprozess wird das erhaltene Implantat in reinem Wasser belassen und in einem geschlossenem Gefäss bzw. Umhüllung aufbewahrt. Neben Wasser kann das Innere der Umhüllung inerte Gase, beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Edelgas, wie z.B. Argon, enthalten. Vorzugsweise wird das erhaltene Implantat in reinem Wasser, welches gegebenenfalls mit ausgewählten Zusatzstoffen versehen ist, und in einer Umhüllung, welche praktisch für Gase und Flüssigkeiten undurchlässig ist, insbesondere für Kohlenstoffoxide, aufbewahrt, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Aktivität der Implantatoberfläche beeinträchtigen können.

Verbindungen, welche die biologische Aktivität der Implantatoberfläche beeinträchtigen können, sind beispielsweise, wie bereits erwähnt, Methanol, Ethanol, Aceton und verwandte Ketone sowie zahlreiche anderen organische Verbindungen, oder Kohlendioxid.

In diesem Sinn betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemässen Implantats, indem man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufrauht, dadurch gekennzeichnet, dass man anschliessend

(i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgerauhte Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren

behandelt bis eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5;

(ii) die Oberfläche mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, in inerter Atmosphäre wäscht, und

(iii) die Oberfläche, unter Verzicht auf eine weitere Behandlung, in inerter Atmosphäre und dauernd in Gegenwart von reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, aufbewahrt, vorzugsweise in einer Umhüllung, welche praktisch für Gase und Flüssigkeiten undurchlässig ist.

Die negative Wirkung von Methylalkohol kann z.B. damit erklärt werden, dass Methylalkohol mit der sich an der Oberfläche befindenden Hydroxylgruppe eine Kondensationsreaktion gemäss der Formel: $\equiv TiOH + CH_3OH \rightarrow \equiv TiOCH_3 + H_2O$ eingeht, wobei $\equiv Ti-$ ein Metallion an der Metalloberfläche bedeutet. Kohlendioxid z.B. reagiert mit der Hydroxidgruppe unter Bildung eines Bikarbonatkomplexes, der die Hydroxylgruppe inaktiviert. Analogerweise kann die Reaktion einer organischen Carbonsäure mit der Hydroxylgruppe erklärt werden. Im weiteren kann man der Oberfläche in Abhängigkeit des Säurewertes des die Oberfläche umgebenden Elektrolyten einen amphoteren Charakter zuschreiben, wobei eine Wechselwirkung zwischen der Säure im Elektrolyt und dem basisch reagierenden Hydroxyl bzw. dem Anion im Elektrolyt und dem sauer reagierenden Hydroxyl des Oxids besteht. Zur Erklärung der Oberflächenreaktionen können die Bildung von kovalenten Bindungen, elektrostatische Effekte und/oder die Bildung von Wasserstoffbrücken herangezogen werden. In diesem Sinn wird davon ausgegangen, dass die Hydroxylgruppen an der Implantatoberfläche die eigentlichen Träger der biologischen Aktivität sind und direkt auf

die Knochenmineralien und die organische Knochensubstanz einwirken, mit welchen sie nach der Implantierung des Implantats in Kontakt treten und mit diesen reagieren.

Die vorliegende Erfindung ist aber nicht an diese Erklärungen gebunden. Entscheidend ist die Tatsache, dass gewisse Verbindungen die biologische Aktivität einer hydroxylierten und hydrophilen erfindungsgemässen Oberfläche negativ beeinflussen und diese Aktivität bezüglich der biologischen Körpersubstanz vermindern oder gänzlich desaktivieren. Der Fachmann kann experimentell feststellen, ob und wie weit eine Verbindung die biologische Aktivität negativ beeinflusst, beispielsweise wie dies u.a. hierin im weiteren beschrieben ist.

Vorzugsweise ist das erfindungsgemässe Implantat, mindestens jedoch dessen hydroxylierte und hydrophile Oberfläche in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen, wobei sich im Innern der Umhüllung keine Verbindungen befinden, welche die biologische Aktivität der Implantatoberfläche beeinträchtigen können. Diese gas- und flüssigkeitsdichte Umhüllung ist vorzugsweise eine verschweisste Ampulle aus Glas, Metall, einem synthetischen Polymeren oder einem anderen gas- und flüssigkeitsdichten Material oder einer Kombination dieser Materialien darstellt. Das Metall liegt vorzugsweise als dünne Metallfolie vor, wobei polymere Materialien und metallische Folien, aber auch Glas, in an sich bekannter Weise miteinander zu einer geeigneten Verpackung kombiniert werden können.

Vorzugsweise ist das Innere der Umhüllung mindestens teilweise mit gereinigtem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten kann, befüllt, wobei mindestens eine solche Menge Wasser anwesend ist, dass die Feuchthaltung der Implantatoberfläche gewährleistet ist. Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die Feuchthaltung der erfindungsgemässen Implantatoberfläche mit reinem Wasser deren chemischen und biologisch aktiven Zustand stabilisiert und über eine längere Zeit, in der Regel bis zur Implantation, aufrecht erhält. Im weiteren hat sich gezeigt, dass die Osteointegrationseigenschaften der Oberfläche durch geeignete

Zusätze noch verbessert werden können. In diesem Sinn werden beispielsweise die Zelladhäsion an die Implantatoberfläche verbessert und die Verankerungszeit des Implantats im Knochen verkürzt. Man könnte auch sagen, die Implantatoberfläche hat osteophile (oder osseophile) Eigenschaften, welche durch die geeigneten Zusätze verbessert werden.

Geeignete Zusätze, welche dem reinem Wasser erfindungsgemäss zugesetzt werden können, sind beispielsweise einwertige Alkalikationen, wie Na^+ oder K^+, oder ein Gemisch von Na^+ und K^+, mit entsprechenden Anionen in Form anorganischer Salze, wie z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natrium- oder Kaliumchlorat, Natrium- oder Kaliumnitrat, Natrium- oder Kaliumphosphat oder ein Gemisch solcher Salze. Ebenso können auch zweiwertige Kationen mit Form von wassserlöslichen anorganischen Salzen zugesetzt werden. Geeignete Kationen sind insbesondere Mg^{+2}, Ca^{+2}, Sr^{+2} und/oder Mn^{+2} in Form der Chloride oder deren Gemische. Geeignete Anionen sind auch Phosphat- und Phosphonatanionen, wobei darunter jeweils auch Monoorthophosphat-Anionen und Diorthophosphat-Anionen bzw. Monoorthophosphonat-Anionen und Diorthophosphonat-Anionen zu verstehen sind, in Kombination mit den genannten Kationen.

Bevorzugt sind Kationen und Anionen, welche bereits in der Körperflüssigkeit vorkommen, insbesondere in der jeweiligen physiologischen Konzentration und bei einem physiologischen Säurewert (pH-Wert) im Bereich von vorzugsweise 4 bis 9 und vorzugsweise bei einem Säurewert im Bereich von 6 bis 8. Bevorzugte Kationen sind Na^+, K^+, Mg^{+2} und Ca^{+2}. Das bevorzugte Anion ist Cl^-. Bevorzugt liegt die Gesamtmenge der genannten Kationen bzw. Anionen jeweils im Bereich von etwa 50 mEq/l bis 250 mEq/l, vorzugsweise etwa 100 mEq/l bis 200 mEq/l und vorzugsweise bei etwa 150 mEq/l. Dabei bedeutet Eq/l (Formel-)Equivalentgewicht bzw. Eq/l entspricht dem Atomgewicht der Formeleinheit geteilt durch die Wertigkeit. mEq/l bedeutet Milliäquivanlentgewicht pro Liter. Enthält die Umhüllung zweiwertige Kationen, insbesondere Mg^{+2}, Ca^{+2}, Sr^{+2} und/oder Mn^{+2}, alleine oder in Kombination mit den erwähnten einwertigen Kationen, so liegt die Gesamtmenge der anwesenden zweiwertigen Kationen vorzugsweise im Bereich von 1 mEq/l bis 20 mEq/l.

Die erfindungsgemässe Belegung der Implantatoberfläche mit Wasser hat den weiteren Vorteil, dass die hydroxylierte und hydrophile Implantatoberfläche bei der Entnahme aus der Umhüllung, durch die wässrige Belegung der Oberfläche mit Wasser, welches gegebenenfalls ausgewählte Kationen und Anionen enthält, temporär vor der Einwirkung von schädlichen in der Luft enthaltenen Substanzen, geschützt ist.

Methoden zur Messung von Metalloberflächen, im vorliegende Fall der effektiven Oberfläche der aufgerauhten und mit einer Oberflächentextur versehen Implantatoberfläche sind an sich bekannt. So sind beispielsweise elektrochemische Messmethoden bekannt, welche ausführlich in P.W. Atkins, Physical Chemistry, Oxford University Press, 1994, beschrieben sind. Die Oberfläche kann bestimmt werden durch Messung (a) der elektrophoretischen Beweglichkeit, (b) der Oberflächenladung mittels Säure-Base Titration, mittels (c) Impedanzspektrometrie, oder (d) mittels Voltametrie. Auch aus Rauhigkeitsmessungen kann die effektive Oberfläche als Quadrat des hybriden Parameters L_r, d.h. dem Quadrat des Profillängenverhältnis erhalten werden. In der Norm DIN 4762 ist der Parameters L_r definiert als das Verhältnis der Länge des gestreckten zweidimensionalen Profils und der vermessenen Distanz. Letztere Messung hat aber zur Voraussetzung, dass die vertikale und laterale Auflösung kleiner ist als 1µm und sogar nahe bei 0.1µm liegt.

Die Referenzfläche für alle diese Messmethoden ist die flache polierte Metalloberfläche. Die gemessenen Werte der aufgerauhten Oberfläche im Vergleich zu den an der flachen und polierten Oberfläche, geben an, um wieviel grösser die aufgerauhte Oberfläche ist, verglichen mit der flachen und polierten Oberfläche. In vitro Untersuchungen mit Knochenzellen und in vivo histomorphometrische Untersuchungen an erfindungsgemässen Implantaten weisen darauf hin, dass die osteophilen Eigenschaften der erfindungsgemässen Implantate besonders hoch sind, wenn die aufgerauhte Oberfläche vorzugsweise mindestens 1.5 mal und vorzugsweise mindestens zweimal so gross ist, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche. Bevorzugt ist die aufgerauhte Implantatoberfläche

mindestens 2 bis 12 mal so gross, und vorzugsweise etwa 2.5 bis 6 mal so gross, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche.

Die Benetzungseigenschaften bzw. der hydrophile Charakter der erfindungsgemässen Implantatoberfläche kann durch Messung des Kontaktwinkels bzw. Benetzungswinkels zwischen der Flüssigkeit (Wasser) und der trockenen metallischen Substratoberfläche mittels optischer Methoden in an sich bekannter Weise bestimmt werden. Für die Bestimmung des Kontaktwinkels einer erfindungsgemässen Implantatoberfläche, wird diese mit reinem Wasser gewaschen und in reinem Stickstoff oder reinem Argon getrocknet. Ein Tropfen reinen Wassers wird auf die horizontal ausgerichtete Oberfläche gegeben. Hinzufügen weiteren Wassers, z.B. mit einer Hohlnadel, wird die Tropfenoberfläche vergrössert, was den "oberen" Kontaktwinkel ergibt, während die Entnahme von Wasser den Tropfendurchmesser im Kontakt mit der Oberfläche verkleinert, was den "unteren" Kontaktwinkel ergibt. Ein hydrophiler Charakter der Oberfläche ist gegeben, wenn der "obere" Kontaktwinkel kleiner als 50° (<50°) ist und der "untere" Kontaktwinkel weniger als 20° (<20°) beträgt.

Industriell hergestellte Oberflächen von Titan und Titanlegierungen für die Bearbeitung in Laboratorien und Kliniken weisen in der Regel Verunreinigungen auf, welche im wesentlichen aus Kohlenstoffverbindungen und Spuren von Stickstoff, Kalzium, Schwefel, Phosphor und Silizium bestehen. Diese Verunreinigungen konzentrieren sich in der äussersten Metalloxidschicht. Vorzugsweise enthält die hydroxylierte und hydrophile Implantatoberfläche höchstens 20 Atom-% Kohlenstoff, gemessen mit spektroskopischen Methoden, wie XPS oder AES oder andere an sich bekannten spektroskopischen Methoden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Eine gängige Form eines Zahnimplantats in Form einer Schraube von 4 mm Durchmesser und 10 mm Länge wurde hergestellt. Die Rohform wurde zerspanend durch Drehen und Fräsen des zylindrischen Rohlings in an sich bekannter Weise erhalten. Die in den Knochen einzusetzende Oberfläche wurde nun gemäss EP 0 388 575 mit einer Makrorauhigkeit versehen, indem diese mit einem Korn der mittleren Korngrösse 0.25-0.5 mm sandgestrahlt wurde. Anschliessend wurde die aufgerauhte Oberfläche (Makrorauhigkeit) mit einem wässerigen Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch mit einem Verhältnis von $HCl:H_2SO_4:H_2O$ von 2:1:1 bei einer Temperatur von über 80°C während etwa fünf Minuten behandelt, so dass ein Verhältnis der aufgerauhten Implantatoberfläche zur vergleichbaren polierten Oberfläche von 3.6, gemessen mittels Voltametrie im wässerigen Elektrolyten mit 0.15M NaCl, (entsprechend einem Verhältnis von 3.9, gemessen mit Impedanzspektrometrie im 0.1 molaren Na_2SO_4-Elektrolyten), erhalten wurde. Das so geformte Implantat wurde mit reinem Wasser gewaschen. Anschliessend wurde das Implantat

a) direkt in einer Glasampulle, welche mit reinem Wasser gefüllt war, verschweisst, nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

b) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, enthaltend 150 mEq/l an Na^+-Ionen, und 10 mEq/l an Mg^{+2}-Ionen sowie die entsprechende Menge Cl^-Anionen, und nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

c) mit CO_2-enthaltender Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen a), b) und c) erhaltenen Implantate wurden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung im Knochen wurde als Lösedrehmoment der im Oberkiefer des Minischweins implantierten Schraube gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

	Verankerung* nach 2 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 3 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 4 Wochen (Ncm)
Versuch a)	35	72	100
Versuch b)	55	80	110
Vergleichs-versuch c)	20	58	80

* die Verankerung ist als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) angegeben.

Die Ergebnisse gemäss den Versuchen a) und b) (erfindungsgemässe Implantate) zeigen, dass die entsprechenden Lösedrehmomente für die angegebenen Einheilzeiten deutlich über denjenigen von Versuch c) liegen.

Beispiel 2

Beispiel 1, Versuche b) und c) wurden wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass ein Implantat mit einem Verhältnis der aufgerauhten Implantatoberfläche zur vergleichbaren polierten Oberfläche von 1.9 (gemessen mit Impedanzspektrometrie im 0.1 molaren Na_2SO_4-Elektrolyten) hergestellt wurde. Hierzu wurde die Implantatoberfläche nur mechanisch, durch Drehen, geschnitten und anschliessend wie in Beispiel 1 angegeben geätzt. Das so erhaltene Implantat wurde mit reinem Wasser gewaschen. Anschliessend wurde das Implantat

a) direkt in einer Glasampulle verschweisst, welche gefüllt war mit reinem Wasser, enthaltend 150 mEq/l an Na^+-Ionen, und 10 mEq/l an Mg^{+2}-Ionen sowie die entsprechende Menge Cl^-Anionen, und nach 4 Wochen geöffnet und implantiert;

b) mit CO_2-enthaltender Luft getrocknet und implantiert (Vergleichsversuch).

Die gemäss den Versuchen d) und e) erhaltenen Implantate wurden im Oberkiefer eines Minischweins implantiert. Die Verankerung im Knochen wurde als Lösedrehmoment der im Oberkiefer des Minischweins implantierten Schraube gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

	Verankerung* nach 2 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 3 Wochen (Ncm)	Verankerung* nach 4 Wochen (Ncm)
Versuch d)	10	40	65
Vergleichsversuch e)	5	25	60

* die Verankerung ist als Lösedrehmoment in Ncm (Durchschnittswerte) angegeben.

Die Ergebnisse gemäss Versuch d) (erfindungsgemässes Implantat) zeigen, dass die entsprechenden Lösedrehmomente für die angegebenen Einheilzeiten deutlich über denjenigen von Versuch c) liegen. Geht man davon aus, dass in der Zahnchirurgie für den Aufbau der Suprastruktur ein Lösedrehmoment von mindestens 35 Ncm als unbedingt nötig erachtet wird, so wird dieser Wert vom erfindungsgemässen Implantat spätestens nach 3 Wochen erreicht.

Patentansprüche

1. Osteophiles Implantat mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titan oder einer Titanlegierung besteht und geeignet ist für die Implantation in Knochen, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat eine aufgerauhte, hydroxylierte und hydrophile Oberfläche aufweist.

2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dieses aus einer Titan/Zirkonlegierung besteht, welche gegebenenfalls zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträglichen metallische Zusätze enthält.

3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hydroxylierte und hydrophile Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren, vorzugsweise durch Behandlung mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwassserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoffsäure, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5, erhalten wurde.

4. Implantat nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens dessen hydroxylierte und hydrophile Oberfläche in einer gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung verschlossen ist, und diese Umhüllung im Innenraum eine inerte Atmosphäre aufweist, vorzugsweise bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und/oder Edelgas.

5. Implantat nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass das Innere der Umhüllung mindestens teilweise mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, befüllt ist, und mindestens eine solche Menge Wasser anwesend ist, dass die Benetzung der aufgerauhten Implantatoberfläche gewährleistet ist und das Restvolumen innerhalb der Umhüllung gegebenenfalls mit gegenüber der Implantatoberfläche

inerten Gasen, vorzugsweise mit Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase oder einem Gemisch solcher Gase befüllt ist.

6. Implantat nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser im Innern der Umhüllung einen elektrischen Widerstand von mindestens 2 Mohmcm und einen Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff von höchstens 10 ppb aufweist.

7. Implantat nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser im Innern der Umhüllung einwertige Alkalikationen und/oder zweiwertige Kationen mit Form von wasserlöslichen anorganischen Salzen, enthält.

8. Implantat nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser im Innern der Umhüllung als einwertige Alkalikationen Na^+ oder K^+, oder ein Gemisch von Na^+ und K^+, mit entsprechenden Anionen in Form anorganischer Salze, vorzugsweise als Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natrium- oder Kaliumchlorat, Natrium- oder Kaliumnitrat, Natrium- oder Kaliumphosphat, Natrium- oder Kaliumphosphonat oder ein Gemisch solcher Salze enthält.

9. Implantat nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser im Innern der Umhüllung als zweiwertige Kationen Mg^{+2}, Ca^{+2}, Sr^{+2} oder Mn^{+2} oder deren Gemische, vorzugsweise Mg^{+2} und/oder Ca^{+2}, in Form der Chloride enthält.

10. Implantat nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser im Innern der Umhüllung Kationen und Anionen, welche bereits in der Körperflüssigkeit vorkommen, enthält, vorzugsweise in der jeweiligen physiologischen Konzentration.

11. Implantat nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass das Wasser im Innern der Umhüllung einen Säurewert im Bereich von 4 bis 9, vorzugsweise von 6 bis 8, aufweist.

12. Implantat nach einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmenge der Kationen bzw. Anionen im Innern der Umhüllung jeweils im Bereich von etwa 50 mEq/l bis 250 mEq/l, vorzugsweise jeweils im Bereich von etwa 100 mEq/l bis 200 mEq/l und vorzugsweise jeweils bei etwa 150 mEq/l liegt und die Gesamtmenge der anwesenden zweiwertigen Kationen vorzugsweise 1 mEq/l bis 20 mEq/l beträgt.

13. Implantat nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass die aufgerauhte Implantatoberfläche mindestens 1.5 mal, vorzugsweise 2 -12 mal, vorzugsweise mindestens 2.5 bis 6 mal, so gross ist, wie die vergleichbare flache und polierte Oberfläche.

14. Implantat nach einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass der "obere" Kontaktwinkel der hydrophilen Implantatoberfläche kleiner als 50° und der "untere" Kontaktwinkel kleiner als 20° ist.

15. Implantat nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass die hydroxylierte und hydrophile Implantatoberfläche höchstens 20 Atom-% Kohlenstoff enthält.

16. Implantat nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass die gas- und flüssigkeitsdichten Umhüllung eine verschweisste Ampulle aus Glas, Metall, einem synthetischen Polymeren oder einem anderen gas- und flüssigkeitsdichten Material oder einer Kombination dieser Materialien darstellt, und das Metall vorzugsweise als dünne Metallfolie vorliegt.

17. Verfahren zur Herstellung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1-16, wobei man die Implantatoberfläche kugelstrahlt, sandstrahlt und/oder unter Verwendung von Plasmatechnik aufrauht, dadurch gekennzeichnet, dass man anschliessend

(i) die mechanisch oder plasmatechnisch aufgerauhte Oberfläche mit einem elektrolytischen oder chemischen Ätzverfahren behandelt bis eine hydroxylierte und hydrophile Oberfläche

entstanden ist, vorzugsweise mit einer anorganischen Säure oder einem Gemisch anorganischer Säuren, vorzugsweise mit Fluorwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, oder einem Gemisch solcher Säuren, oder Chlorwasserstoff, Wasserstoffperoxid und Wasser im Gewichtsverhältnis von etwa 1:1:5;

(ii) die Oberfläche mit reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, in inerter Atmosphäre wäscht, und

(iii) die Oberfläche, unter Verzicht auf eine weitere Behandlung, in inerter Atmosphäre und dauernd in Gegenwart von reinem Wasser, welches gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthält, aufbewahrt, vorzugsweise in einer Umhüllung, welche praktisch für Gase und Flüssigkeiten undurchlässig ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern ıal Application No
PCT/EP 00/00619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F2/00 A61L31/02 A61L27/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 388 576 A (STRAUMANN INST AG) 26 September 1990 (1990-09-26) cited in the application abstract page 2, line 1-39	1-3,17
X	EP 0 606 566 A (NOBELPHARMA AB) 20 July 1994 (1994-07-20) cited in the application abstract column 1, line 1-12 column 2, line 13-24 column 3, line 3-5 column 7, line 9-15 column 8, line 21-35	1,4,16, 18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 June 2000	27/06/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Böhm, I

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/00619

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 853 561 A (BANKS BRUCE A) 29 December 1998 (1998-12-29) abstract	1,4
A	WO 97 26026 A (ETEX CORP) 24 July 1997 (1997-07-24) abstract page 4 page 7	1-3
A	US 5 855 612 A (IIDA HIROHISA ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) abstract column 2 column 4	1-3
A	US 4 712 681 A (LAUSMAA JUKKA ET AL) 15 December 1987 (1987-12-15) abstract	1,4,16
A	US 4 763 788 A (JOERNEUS LARS ET AL) 16 August 1988 (1988-08-16) column 1, line 1-22 column 2, line 59-68	1,4,16
A	TAYLOR G C ET AL: "Influence of titanium oxide and titanium peroxy gel on the breakdown of hyaluronan by reactive oxygen species" BIOMATERIALS, vol. 17, no. 13, 1 January 1996 (1996-01-01), page 1313-1319 XP004032646 abstract	1

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/EP 00/00619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0388576 A	26-09-1990	DE 58905636 D	21-10-1993
		DK 76490 A	24-09-1990
		ES 2044211 T	01-01-1994
		FI 102947 B	31-03-1999
		JP 3047264 A	28-02-1991
		US 5456723 A	10-10-1995
EP 0606566 A	20-07-1994	SE 500657 C	01-08-1994
		AU 685401 B	22-01-1998
		AU 5217993 A	16-06-1994
		CA 2110732 A	08-06-1994
		JP 6225891 A	16-08-1994
		SE 9203663 A	08-06-1994
		US 5697997 A	16-12-1997
US 5853561 A	29-12-1998	NONE	
WO 9726026 A	24-07-1997	US 5843289 A	01-12-1998
		AU 1835097 A	11-08-1997
		EP 0880369 A	02-12-1998
		JP 2000503571 T	28-03-2000
		US 6033582 A	07-03-2000
US 5855612 A	05-01-1999	JP 2795824 B	10-09-1998
		JP 8299429 A	19-11-1996
US 4712681 A	15-12-1987	SE 447445 B	17-11-1986
		SE 8406592 A	28-06-1986
US 4763788 A	16-08-1988	SE 451063 B	31-08-1987
		AT 57298 T	15-10-1990
		DE 3674912 D	15-11-1990
		EP 0231730 A	12-08-1987
		SE 8505866 A	13-06-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00619

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61F2/00 A61L31/02 A61L27/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 388 576 A (STRAUMANN INST AG) 26. September 1990 (1990-09-26) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1-39	1-3,17
X	EP 0 606 566 A (NOBELPHARMA AB) 20. Juli 1994 (1994-07-20) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 1-12 Spalte 2, Zeile 13-24 Spalte 3, Zeile 3-5 Spalte 7, Zeile 9-15 Spalte 8, Zeile 21-35	1,4,16, 18

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. Juni 2000	27/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Böhm, I

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00619

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 853 561 A (BANKS BRUCE A) 29. Dezember 1998 (1998-12-29) Zusammenfassung	1,4
A	WO 97 26026 A (ETEX CORP) 24. Juli 1997 (1997-07-24) Zusammenfassung Seite 4 Seite 7	1-3
A	US 5 855 612 A (IIDA HIROHISA ET AL) 5. Januar 1999 (1999-01-05) Zusammenfassung Spalte 2 Spalte 4	1-3
A	US 4 712 681 A (LAUSMAA JUKKA ET AL) 15. Dezember 1987 (1987-12-15) Zusammenfassung	1,4,16
A	US 4 763 788 A (JOERNEUS LARS ET AL) 16. August 1988 (1988-08-16) Spalte 1, Zeile 1-22 Spalte 2, Zeile 59-68	1,4,16
A	TAYLOR G C ET AL: "Influence of titanium oxide and titanium peroxy gel on the breakdown of hyaluronan by reactive oxygen species" BIOMATERIALS, Bd. 17, Nr. 13, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seite 1313-1319 XP004032646 Zusammenfassung	1

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. ales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00619

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0388576 A	26-09-1990	DE 58905636 D	21-10-1993
		DK 76490 A	24-09-1990
		ES 2044211 T	01-01-1994
		FI 102947 B	31-03-1999
		JP 3047264 A	28-02-1991
		US 5456723 A	10-10-1995
EP 0606566 A	20-07-1994	SE 500657 C	01-08-1994
		AU 685401 B	22-01-1998
		AU 5217993 A	16-06-1994
		CA 2110732 A	08-06-1994
		JP 6225891 A	16-08-1994
		SE 9203663 A	08-06-1994
		US 5697997 A	16-12-1997
US 5853561 A	29-12-1998	KEINE	
WO 9726026 A	24-07-1997	US 5843289 A	01-12-1998
		AU 1835097 A	11-08-1997
		EP 0880369 A	02-12-1998
		JP 2000503571 T	28-03-2000
		US 6033582 A	07-03-2000
US 5855612 A	05-01-1999	JP 2795824 B	10-09-1998
		JP 8299429 A	19-11-1996
US 4712681 A	15-12-1987	SE 447445 B	17-11-1986
		SE 8406592 A	28-06-1986
US 4763788 A	16-08-1988	SE 451063 B	31-08-1987
		AT 57298 T	15-10-1990
		DE 3674912 D	15-11-1990
		EP 0231730 A	12-08-1987
		SE 8505866 A	13-06-1987